

©СОБКО Е.А., РЯЗАНОВА Н.Г., ДЕМКО И.В., КРАПОШИНА А.Ю.,
ЧУБАРОВА С.В., ИЩЕНКО О.П.

УДК 616.13-036:616.248

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.А. Собко, Н.Г. Рязанова, И.В. Демко, А.Ю. Крапошина, С.В. Чубарова,
О.П. Ищенко

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней №2, зав. – д.м.н., проф. И.В. Демко; Краевая клиническая больница, Красноярск, гл. врач – Заслуж. врач РФ Б.П. Маштаков.

Резюме. *Обследовано 192 пациента в возрасте от 18 до 70 лет с персистирующей бронхиальной астмой (БА). Анализ характеристик пульсовой волны у больных БА в период обострения показал, что в целом по группе жесткость аорты была достоверно большей, чем у здоровых. В период обострения БА нарастает уровень системного воспаления, о чем свидетельствует повышение содержания в сыворотке крови ФНО-α и СРБ. Нами зарегистрирована отрицательная корреляционная связь между содержанием СРБ и показателем $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($r=-0,24$, $p<0,05$), а также умеренные корреляционные связи между уровнем СРБ и САД в аорте ($r=0,37$, $p<0,05$, ФНО-α и скорости распределения пульсовой волны ($r=0,36$, $p<0,05$), отражающие, одностороннее влияние факторов системного воспаления на поддержание хронического воспаления в дыхательных путях, и формирование избыточной артериальной ригидности при этом заболевании.*

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная ригидность, ФНО-α, СРБ.

Собко Елена Альбертовна – к.м.н., докторант кафедры терапии №2 с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: sobko29@mail.ru.

Рязанова Наталья Геннадьевна – заочный аспирант каф. внутренних болезней №2 КрасГМУ; e-mail: Cordaron@yandex.ru.

Демко Ирина Владимировна – д.м.н., проф. зав. кафедрой внутренних болезней №2 КрасГМУ; e-mail: demko64@mail.ru, 8(391)2201514.

По данным крупных исследований, бронхиальной астмой страдает 8 –18% взрослого населения индустриально развитых стран [3; 10]. Бронхиальная астма (БА)сопровождается существенными денежными затратами и является причиной инвалидности в 1,5% случаев от общего числа всех инвалидов, в 1,4% случаев причиной всех госпитализаций, сокращая среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 лет и женщин на 13,5 лет [2]. В настоящее время доказано, что одним из критериев риска кардиоваскулярных осложнений является показатель ригидности центральных артерий, имеющих самостоятельную прогностическую значимость для общей и сердечно-сосудистой смертности. С одной стороны, избыточная ригидность отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой – существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [4, 5, 9].

В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению механических свойств артерий при БА [6, 7]. Скорость распространения пульсовой волны (СПВА) является одним из основных параметров жесткости аорты, увеличение которого отражает ухудшение ее демпфирующих свойств [11]. Индекс аугментации (ИА) – другая важная характеристика артериальной ригидности, представляющая собой соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по сосудистой стенке. На уровень индекса аугментации влияют механические свойства сосудистой стенки и интенсивность отражения волны, которая зависит от геометрии всего сосудистого русла и от тонуса периферической артериальной системы, а также от работы сердца. В связи с этим, представляет научно-практический интерес изучение патофизиологических механизмов нарушений артериальной ригидности у больных БА.

Цель исследования: Изучить взаимосвязь клинико-функциональных параметров и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 192 пациента с персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте от 18 до 70 лет. Критериями включения были: возраст > 18 и < 70 лет, ранее установленный диагноз бронхиальной астмы, подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (объем форсированного выдоха за 1-ю сек. ($ОФВ_1$) $\leq 80\%$ и его прирост $\geq 12\%$ или 200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг сальбутамола), возможность правильного использования базисных препаратов, адекватно оценивать свое состояние (по мнению исследователя), получение информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадии); атеросклероз аорты; сахарный диабет; злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременные и кормящие грудью женщины; острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения.

Пациенты были разделены на 2 группы: больные со среднетяжелым течением БА (1-я группа) и больные с тяжелым течением БА (2-я группа). У всех пациентов проводили стандартное клиническо – функциональное обследование. Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии «Erich Eger» (Германия) с компьютерной спирометрией. Оценка эластических и функциональных свойств аорты проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа TensioClinic TL1 (TensioMed, Венгрия). Производилась регистрация колебаний плечевой артерии и аорты. Соответствующие сигналы визуализировались в виде графического изображения пульсовых волн. На основании контурного анализа аортальной и брахиальной пульсовых волн определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА,

м/с) и индекса аугментации (ИА, %). На кривой систолического давления рассчитывались систолический и диастолический индексы площади (ИПС и ИПД, %), с учетом длительности периода изгнания и ЧСС. Рассчитывали соотношение ИПС/ИПД (соотношение систолического и диастолического индексов площади сердечного цикла), демонстрирующее преобладание одного индекса над другим. Центральное (аортальное) САД (мм. рт. ст.) и периферическое (в плечевой артерии) САД (мм.рт.ст.) определяли методом неинвазивной артериографии с использованием лицензионного программного обеспечения «TensioMed». Разницу между САД, определенным в аорте и в плечевой артерии (Δ САД), находили простым вычитанием по формуле: Δ САД (мм.рт.ст.) = САД в аорте – САД в плечевой артерии. Вычисляли индекс соответствия (ИС) центрального САД периферическому по формуле: $ИС (у.е.) = (САД \text{ в аорте} / САД \text{ в плечевой артерии}) \times 100$. Пульсоксиметрия-тест проводился на аппарате Spirolab III компании «Формомед» (Италия) на базе краевой клинической больницы №1, Красноярск.

Определение ФНО- α в плазме крови производили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора Protein Assay kit Bio-Rad (Великобритания). Концентрация СРБ в плазме крови проводилось методом кинетики фиксированного времени фотометрического измерения реакции антиген-антитело между антителами к человеческому СРБ, иммобилизованными на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующем в пробе.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0. анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро–Уилка. Признаки, имеющие нормальное распределение, анализировались при помощи параметрических методов, для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального использовались непараметрические критерии. Для оценки статистической

значимости различий при сравнении 2 не связанных между собой групп применялся критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни. Повторные измерения анализировались посредством парного критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $X \pm S$; Me (25-75%), где X – выборочное среднее, S – выборочное среднее квадратичное отклонение, Me – медиана, 25-75% - интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей соответственно). Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

Результаты и обсуждение

В 1 группу вошли 103 больных персистирующей БА среднетяжелого течения, из них 34 мужчины и 69 женщин, средний возраст составил $41,15 \pm 1,3$ года, средняя длительность заболевания – $6,08 \pm 0,72$ лет. Во 2-й группе наблюдались 89 человек персистирующей БА тяжелого течения, из них мужчин – 15, женщин – 74, средний возраст – $46,54 \pm 1,11$ лет, средняя длительность заболевания $12,96 \pm 0,87$ лет.

Контрольную группу составили 37 человек (женщин – 15, мужчин – 22), средний возраст – $37,52 \pm 1,11$ лет.

В период обострения в обеих группах наблюдалось повышение ИА по сравнению с показателями контроля. Однако индекс аугментации в обеих группах оставался в отрицательном диапазоне, что может свидетельствовать о поглощении значительной части возвратной пульсовой волны за счет удовлетворительных эластических свойств сосудистой стенки, а его глубина отражает высокую демпфирующую способность сосудистого русла. Показатели ИПС и ИДС в обеих группах не отличались от параметров контроля, однако, с тяжестью заболевания регистрировалось увеличение систолического индекса площади по сравнению с параметрами больных со среднетяжелым течением астмы ($p=0,03$). Мы не получили смещения соотношения ИПС/ИПД в сторону ИПС, как было показано в работе Т.А. Бродской [1], что может свидетельствовать об отсутствии нарушений коронарной перфузии. Вероятно,

это связано с эффективной работой адаптационных механизмов в ответ на многократно повторяющиеся неблагоприятные воздействия на сосудистую систему в периоды обострения БА.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что в 1-й группе больных показатели САД в аорте, САД в плечевой артерии, ИС достоверно не отличались от таковых в группе контроля ($p > 0,05$). Однако при тяжелом течении БА регистрировалось повышение параметров САД в аорте ($p = 0,002$) и САД в плечевой артерии ($p = 0,01$) по сравнению со здоровыми. Как в 1, так и во 2 группе ИС не отличался от показателей контроля ($p > 0,05$). В период обострения в обеих группах аортальное САД было выше таковых группы контроля, но достоверных отличий выявлено не было. В то же время, отмечена положительная взаимосвязь между показателями аортального и периферического САД и тяжестью заболевания ($r = 0,39$, $p < 0,05$; $r = 0,46$, $p < 0,05$ соответственно). Результаты корреляционного анализа показали, что при БА степень роста САД в аорте была тесно взаимосвязана с основными показателями ее жесткости (табл. 3). Так, нами выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем САД в аорте и ИА– количественным выражением взаимодействия прямой и отраженной пульсовых волн ($r = 0,56$; $p < 0,0001$), а также между САД в аорте и СРПВ $r = 0,51$; $p < 0,0001$). Кроме того, индексы Δ САД и ИС, характеризующие взаимосвязь САД и ПАД, в значительной мере зависели от ИА ($r = 0,56$ и $r = 0,58$; $p < 0,001$, соответственно) и СПВА ($r = 0,27$ и $r = 0,31$; $p < 0,01$ соответственно). Аортальное САД является давлением, непосредственно определяющим постнагрузку на левый желудочек, и оказывает выраженное влияние на функционирование миокарда и сосудистой системы в целом. Повышение давления в восходящей аорте увеличивает метаболические потребности ЛЖ и способствует формированию гипертрофии, ухудшает диастолическое расслабление, и снижает насосную функцию сердца [4]. В подтверждение этому в нашем исследовании выявлена прямая корреляционная связь аортального САД с ИПИ (индекс периода изгнания левый желудочек), характеризующим сократительную способность миокарда

($r=0,24$; $p<0,01$). Хроническое повышение аортального САД является одним из компонентов «порочного круга» увеличения кардиоваскулярного риска.

С целью изучения патогенетических основ формирования артериальной ригидности при бронхиальной астме нами исследованы некоторые метаболические нарушения. При исследовании липидного спектра крови больных БА в период обострения уровень ЛПНП, в 1-й и во 2-й группе был повышен в сравнении с контролем (табл. 4). Содержание ЛПВП в плазме крови, было достоверно снижено относительно контроля как у пациентов 1-й ($p=0,022925$), так и 2-й группы ($p=0,044465$). В обеих группах отмечено повышение уровня в сыворотке крови СРБ по сравнению с контролем. Концентрация СРБ была достоверно выше у пациентов с тяжелым течением БА ($p=0,101286$) по сравнению с показателями больных 1-й группы. Уровень провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови не отличался от показателей контроля в анализируемых группах. Однако мы обнаружили, что при рецидиве астмы наблюдается повышение уровня ФНО α в сыворотке крови у больных с тяжелым течением заболевания по сравнению с показателями пациентов со среднетяжелым течением заболевания ($p=0,184060$). Известно, что продукция Th1-цитокинов, в частности, ФНО- α характеризует, интенсивность выраженности воспалительного ответа, и одновременно является индикатором запуска протективных механизмов, ограничивающих иммунновоспалительную реакцию. СРБ – белок активной фазы воспаления может усиливать продукцию цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват макрофагами липопротеинов низкой плотности, усиливать адгезию лейкоцитов к эндотелию, то есть усиливать воспалительный каскад [8]. Полученные нами данные показывают, что в период обострения бронхиальной астмы нарастает уровень системного воспаления, о чем свидетельствует повышение содержания в сыворотке крови ФНО- α и СРБ. В целом в группе больных с бронхиальной астмой нами зарегистрирована отрицательная корреляционная связь между содержанием СРБ в сыворотке крови и показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,24$, $p<0,05$), а также умеренные

корреляционные связи между уровнем СРБ и САД в аорте ($r=0,37$, $p<0,05$) и ФНО- α и СПВА ($r=0,36$, $p<0,05$), отражающие, по нашему мнению, однонаправленное влияние факторов системного воспаления на организацию и поддержание хронического воспаления в дыхательных путях, и формирование избыточной артериальной ригидности при этом заболевании. В подтверждение этому, установлено, что индексы Δ САД и ИС, характеризующие взаимосвязь аортального и периферического САД, в значительной мере зависели от ОФВ₁ ($r=-0,44$ и $r=-0,39$; $p<0,0001$, соответственно).

Таким образом, у большинства больных среднетяжелой и тяжелой БА без признаков атеросклеротического поражения аорты в периоде обострения выявлено повышение ригидности центральных и периферических артерий, проявляющееся увеличением скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации. Избыточная артериальная ригидность и ускоренное отражение пульсовой волны (СПВА и ИА), оказывают существенное влияние на уровень повышения ЦАД. Повышение ригидности центральных и периферических артерий в период обострения БА тесно связаны с активацией процессов системного воспаления и вентиляционными нарушениями.

ESTIMATION OF CLINICAL AND FUNCTIONAL STATUS AND ARTERIAL RIGIDITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

E.A. Sobko, N.G. Ryazanova, I.V. Demko, A.Y. Kraposhina, O.P. Ishenko, S.V.
Chubarova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. We examined 192 patients in age 18 to 70 years old with persistent bronchial asthma (BA). Analysis of pulse wave in patients with BA during acute phase showed significant elevation of arterial rigidity compared with healthy people. The rate of systemic inflammation increases during acute phase of BA, that is proved by elevation of TNF- α and CRP in blood serum. We found out a negative correlation between CRP and indexes of FEV₁/FVC ($r=-0,24$, $p<0,05$), moderate correlation between CRP and systolic pressure ($r=0,36$, $p<0,05$), between TNF- α and speed of

pulse wave distribution ($r=0,36$, $p< 0,05$). These findings prove the unidirectional influence of system inflammatory factors on chronic inflammation in respiratory ways and formation of arterial rigidity in BA.

Key words: bronchial asthma, arterial rigidity, TNF- α , CRP.

Литература

1. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. и др. Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме // Клиническая медицина. – 2007. – №6. – С. 31-35.
2. Черняк Б. А. Клиническая практика ведения больных бронхиальной астмой в России: результаты мониторинга // Атмосфера. – 2009. – №3 (34). – С. 23-28.
3. Чучалин А. Г. Тяжелая бронхиальная астма // Рус. мед. журн. – 2000. – №12. – С. 482-486.
4. Blacher J., Safar M. E., Vesin C. et al. Letters to the editor: Brachial Pulse Pressure and Cardiovascular Risk // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 161.
5. Booth A.D., Wallace S., Mc Eniery C.M. et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation // Arthritis and Rheumatism – 2004. – Vol.50. – P. 581-518.
6. McAllister D. A., Maclay J. D., Mills N. L. et al. Arterial Stiffness Is Independently Associated with Emphysema Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol.176. – P. 1208-1214.
7. Sabit R., Shale D. J. Vascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Chicken and Egg Issue? Am. J. Respire. Crit. Care Med. – 2007. – Vol.176, P. 1175-1176.
8. Verma S., Arikawa E, Lee S. et al. Exaggerated coronary reactivity to endothelin-1 in diabetes: reversal with bosentan // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 80, № 10. – P. 980-986.

9. Weiss K. B., Sullivan S. D. The economic costs of asthma: a review and conceptual model // Pharmacoeconomics. – 1993. – Vol. 4, №1. – P. 14-30.
10. Zeiger R. S., Baker M. S., Kaplan M. S. et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study // Respir. Med. – 2004. – Vol. 98, № 9. – P. 898-905.
11. Zieman, S. J., Melenovsky V., Kass D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol.25, №5. – P. 932-943.

Таблица 1

**Показатели жесткости аорты по данным
непрямой артериографии у больных бронхиальной астмой**

Показатель	БА среднетяжелое течение (n=103)	БА тяжелое течение (n=89)	Контроль (n=37)	p
	Me [25;75%]	Me [25;75%]	Me[25;75%]	
	1	2	3	
СПВА, м/с	9,5 [6,7; 11,3]	9,9 [7,1; 12]	7,2 [6; 8]	p ₁₋₂ =0,05 p ₁₋₃ =0,007 p ₂₋₃ =0,000079
ИА, %	-35,3 [-55; -17]	-34,1 [-53; -17]	-48[-69; -35]	p ₁₋₂ =0,66 p ₁₋₃ =0,049 p ₂₋₃ =0,014
ИПС, %	45,6 [41; 48]	47 [43; 51]	46 [43; 48]	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,45 p ₂₋₃ =0,25
ИПД, %	54 [51; 58]	53 [48; 57]	53 [51; 56]	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,45 p ₂₋₃ =0,39
ИПС/ИПД %	0,9 [0,7; 1]	0,9 [0,7;1]	0,8[0,7; 0,9]	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,43 p ₂₋₃ =0,42
ИПИ, мс	402 [388; 413]	404 [387; 417]	403[390; 15]	p ₁₋₂ =0,21 p ₁₋₃ =0,38 p ₂₋₃ =0,97

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни.

Таблица 2

**Артериальное давление в аорте и плечевой артерии по данным
непрямой артериографии у больных бронхиальной астмой**

Показатель	БА средней тяжести Me [25;75] (n=103)	БА тяжелое течение Me [25;75] (n=89)	Контрольная группа Me[25;75] (n=37)	p
	1	2	3	
САД в аорте, мм.рт.ст.	119[103;127]	120[109;131]	109[99;118]	p ₁₋₂ =0,07 p ₁₋₃ =0,17 p ₂₋₃ =0,002
САД в плечевой артерии, мм.рт.ст.	127[113;140]	130[118;142]	117[112;129]	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,4 p ₂₋₃ =0,01
ΔСАД, мм.рт.ст.	-10[-13;-42]	-9[-12;-5]	-7,5[-15;-8,8]	p ₁₋₂ =0,9 p ₁₋₃ =0,18 p ₂₋₃ =0,12
ИС, у.е.	90[89;96]	92[90;95]	125[86;93]	p ₁₋₂ =0,67 p ₁₋₃ =0,20 p ₂₋₃ =0,07

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни.

Таблица 3

**Значения коэффициента корреляции (r) между параметрами жесткости
аорты и артериальным давлением в аорте и плечевой артерии по данным
непрямой артериографии у больных бронхиальной астмой**

Показатели	САД в аорте	САД в плечевой артерии	ΔСАД	ИС
СПВА, м/с	0,51***	0,46***	0,27**	0,31***
ИА %	0,56***	0,36***	0,56***	0,58***

ИПС/ИПД %	0,19*	0,17*	0,10	0,12
ИПИ, мс	0,24**	0,21*	0,15	0,18*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ ***; – $p < 0,0001$.

Таблица 4

Иммуно – биохимические показатели у больных бронхиальной астмой

Показатель	БА средней тяжести Me[25;75] (n=103)	БА тяжелое течение Me[25;75] (n=89)	Контрольна я группа Me[25;75] (n=37)	p
	1	2	3	
Холестерин, ммоль/л	5,61[4,93- 6,64]	5,59[4,81- 6,76]	5,46[4,97- 6,23]	$p_{1-2}=0,592215$ $p_{1-3}=0,587455$ $p_{2-3}=0,470758$
Триглицерид ы, ммоль/л	0,93[0,70- 1,43]	1,3[0,94-1,7]	1,19[0,78- 1,59]	$p_{1-2}=0,012575$ $p_{1-3}=0,389171$ $p_{2-3}=0,562343$
ЛПНП, ммоль/л	3,37[2,4- 4,05]	3,36[2,36- 3,92]	1,34[1,21- 1,63]	$p_{1-2}=0,841094$ $p_{1-3}=0,000025$ $p_{2-3}=0,000017$
ЛПВП, ммоль/л	1,77[1,4- 2,16]	1,75[1,45- 2,04]	3,53[2,47- 4,37]	$p_{1-2}=0,847779$ $p_{1-3}=0,000089$ $p_{2-3}=0,000014$
СРБ, мг/л	1,7[0,7-2,6]	2,3[0,94-4,2]	0,6 [0,4; 0,8]	$p_{1-2}=0,101286$ $p_{1-3}=0,000033$ $p_{2-3}=0,000002$
ФНО- α , пкг/л	3,29 [2,53;4,40]	3,79[3,07; 6,53]	3,40 [2,50; 4,75]	$p_{1-2}=0,184060$ $p_{1-3}=0,589414$ $p_{2-3}=0,224063$
SaO ₂ ,%	93 [93; 95]	92 [93; 94]	95 [95; 96]	$p_{1-2}=1,000000$ $p_{1-3}=0,000000$ $p_{2-3}=0,000000$

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни.

